

⑫ 公表特許公報(A)

平5-506095

⑬ 公表 平成5年(1993)9月2日

⑭ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理号 審査請求 未請求
G 01 N 33/543 P 9217-2J 予審査請求 有 部門(区分) 6(1)
// G 01 N 33/53 V 8310-2J
(全 15 頁)

⑮ 発明の名称 免疫学的検定を行うための装置と方法

⑯ 特 願 平3-505061
⑰ 出 願 平3(1991)2月7日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)8月6日
⑲ 国際出願 PCT/US91/00797
⑳ 国際公開番号 WO91/12528
㉑ 国際公開日 平3(1991)8月22日

優先権主張 ㉒ 1990年2月7日 ㉓ 米国(US) ㉔ 475,486
⑳ 発 明 者 コール フランシス エツク アメリカ合衆国01775 マサチューセッツ州ストウ, カークランド
ス, ドライブ 75
㉕ 出 願 人 ハイジューア サイエンス アメリカ合衆国 02160-1432 マサチューセッツ州, ニュート
ン, ネバダ ストリート 330
㉖ 代 理 人 弁理士 浅 村 皓 外3名
㉗ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域
特許), FR(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), I T(広域特許), J P, L U(広域特許), NL(広
域特許), SE(広域特許)
最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1. 水性試料における免疫学的に反応性の分析物を
測定かつ検出する方法において、

第1の免疫反応性物質と検出可能種との結合生成物か
らなる水分散性標識成分を提供し、

補強可能の種と第2の免疫反応性物質との結合生成物
からなる水分散性の補強可能成分を提供し、

補強可能の種を含有する反応生成物と相互作用し、検
出ゾーンにおいて反応生成物を補強し、かつ集めること
ができ、多孔性担持材料の検出ゾーンにおいて局在化さ
れた補強成分を提供し、

分析物に対して分析すべき試料を含む水溶液と標識成
分と補強可能成分とを接触させることにより前記試料と
前記成分とを含有する凝状反応混合物を形成し、前記第
1と第2の物質は同じか、あるいは異なり、前記分析物
の介在の標識として直接あるいは間接的に結合でき、そ
のため補強可能の成分を含有する凝状反応生成物を形成
することができ、

前記凝状反応混合物を前記検出ゾーンにおいて前記の
補強成分と接触させることにより前記補強可能成分を含
有する反応生成物が、前記補強成分との相互作用により
前記ゾーンにおいて補強され、かつ集められ、

前記ゾーンで補強され、かつ集められた反応生成物に
おける検出可能種の介在を評価することにより試料にお

ける分析物を測定即ち検出する方法。

2. 前記検出可能種が金属を含有した粒体からなる
ことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

3. 前記標識成分が第1の物質を直接金属含有粒体
に結合することにより調製されることを特徴とする請求
の範囲第2項に記載の方法。

4. 前記金属含有粒体が金属コロイド粒体であるこ
とを特徴とする請求の範囲第2項に記載の方法。

5. 前記金属コロイド粒体の粒体サイズが約25か
ら約1000オングストロームの範囲であることを特徴
とする請求の範囲第4項に記載の方法。

6. 前記粒体が金コロイド粒体であることを特徴と
する請求の範囲第4項に記載の方法。

7. 前記分析物がリガンドと抗リガンドとからなる
群から選択された生物学的に活性の物質であることを特
徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

8. 前記相互作用が ~~ビオチン・アビジン~~ ^{ビオチン・アビジン} 結合の形成
からなることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方
法。

9. 前記補強可能種がビオチンからなり、前記補強
物質がアビジンからなることを特徴とする請求の範囲第
8項に記載の方法。

10. 前記補強成分が固相粒体と前記補強物質との結
合生成物からなり、前記固相粒体が補強され、前記検出
ゾーンにおいて多孔性担持材料において局在化されるサ

イズと性であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

11. 前記捕獲可能の種がビオチンからなり、前記捕獲物質がアビジンからなり、前記の相互作用がビオチン・アビジンの結合物の形成からなることを特徴とする請求の範囲第10項に記載の方法。

12. 水性試料における免疫学的反応性分析物を測定し検出する方法において、

第1の免疫学的に反応性の物質と検出可能の種との結合生成物からなる、乾燥し、再構成可能で水分散性の懸濁成分を提供し、

第2の免疫学的に反応性の物質からなり、多孔性担体材料に含有された乾燥し、再構成可能で水分散性の捕獲可能成分を提供し、

捕獲可能成分を含有する反応生成物と相互作用でき検出ゾーンにおいて前記反応生成物を捕獲し、かつ集めることのできる捕獲成分であって水性担持材料の検出ゾーンにおいて局在化された捕獲成分を提供し、

分析物に対して分析すべき試料を含む水溶液に接触させることにより懸濁成分と捕獲可能成分を再構成して前記試料と前記成分とを含有する液状反応性混合物を形成し、前記第1と第2の物質とは同じでも、あるいは異なってよく前記分析物の介在の機能として直接あるいは間接的に結合可能で捕獲可能成分を含有した拡散反応生成物を形成し、

合して捕獲可能成分を含有する分散性で拡散した反応生成物を形成し、

前記液体反応混合物を多孔性担体材料を介して拡散させ、反応生成物を検出ゾーンにおいて前記捕獲成分と接触させることにより、前記捕獲可能成分を含有する反応生成物が前記捕獲成分との相互作用により前記ゾーンにおいて捕獲され、かつ集められ、

前記ゾーンにおいて捕獲され、かつ集められた反応生成物における検出可能種の介在を評価することにより試料における分析物を測定即ち検出する段階を含むことを特徴とする方法。

14. 液体試料における免疫学的に反応性の分析物を測定し、検出する方法において、

第1の免疫学的に反応性の物質と検出可能の種との結合生成物からなり、乾燥し、再構成可能で、水分散性で、拡散性の懸濁成分を提供し、

第2の免疫学的反応性の物質からなり、多孔性担体材料のあるゾーンに含まれた乾燥し、再構成可能で、水分散性で、拡散性の捕獲可能成分を提供し、

捕獲可能成分を含有する反応生成物と相互作用可能で前記生成物を検出ゾーンにおいて捕獲し、かつ集める捕獲物質からなり、多孔性担体材料の検出ゾーンに局在化された捕獲成分を提供し、

懸濁成分と捕獲可能成分とを含有する多孔性担体材料のゾーンを分析物に対して分析すべき試料からなる水溶

前記液体反応混合物を前記検出ゾーンにおいて前記捕獲成分と接触させることにより前記の捕獲可能成分を含有する反応生成物が、前記捕獲要素との相互作用により前記ゾーンにおいて集められ、捕獲されて不動態化され、

前記ゾーンにおいて捕獲され、かつ集められた反応生成物における検出可能種の介在を評価することにより試料中の分析物を測定あるいは検出する段階を含むことを特徴とする方法。

13. 水性試料中の免疫学的反応性分析物の測定および検出を行う方法において、

第1の免疫学的反応性物質と検出可能の種との結合生成物からなり、多孔性担体材料に含まれた乾燥し、再構成可能で、水分散性で拡散性の懸濁成分を提供し、

第2の免疫学的に反応性の物質からなり、乾燥し、再構成可能で、水分散性で拡散性の捕獲可能成分を提供し、捕獲可能成分を含む反応生成物と相互作用し、検出ゾーンにおいて前記生成物を集め、かつ捕獲することの可能な捕獲成分からなり、多孔性担体材料の検出ゾーンにおいて局在化された捕獲成分を提供し、

懸濁成分と捕獲可能成分とを含有する多孔性担体材料を、分析物に対して分析すべき試料からなる水溶液と接触させることにより懸濁成分と捕獲可能成分とを再構成させ前記試料と前記成分とを含有する液体反応混合物を形成し、前記第1と第2の物質は同じあるいは異なり、前記分析物の介在の機能として直接あるいは間接的に結

合と接触させることにより懸濁成分と捕獲可能成分とを再構成して前記試料と前記成分とを含有する液体反応混合物を形成し、前記第1と第2の物質は同じあるいは異なり、前記分析物の介在の機能として直接あるいは間接的に結合して、捕獲可能成分を含有する分散性で拡散した反応生成物を形成し、

前記液体反応混合物を多孔性担体材料を通して前記検出ゾーンへ拡散させ、反応生成物を前記検出ゾーンにおいて前記捕獲成分と接触させることにより前記捕獲可能成分を含有する反応生成物が前記捕獲成分との相互作用により前記検出ゾーンにおいて捕獲され、かつ集められ、

前記検出ゾーンにおいて捕獲され、かつ集められた反応生成物における検出可能種の介在を評価することにより試料における分析物を測定即ち検出する段階を含むことを特徴とする方法。

15. 水性試料における免疫学的に反応性の分析物を測定し、検出する方法において、

第1の免疫学的物質と検出可能の種との結合生成物からなり、多孔性材料の細長い帯片の第1のゾーンに含まれた、乾燥し、再構成可能で、水分散性で、拡散性の懸濁成分を提供し、

第2の免疫学的反応性物質からなり、多孔性担体材料の前記帯片の第2のゾーンに含まれた、乾燥し、再構成可能で、水分散性で拡散可能な捕獲可能成分を提供し、捕獲可能成分を含有する反応生成物と相互作用でき検

出ゾーンにおいて前記生成物を捕獲し、かつ集める捕獲物質からなり、多孔性担体の片のある検出ゾーンにおいて局在化された捕獲成分を提供し、

捕獲成分と捕獲可能成分とを含有する多孔性担体材料の前記第1と第2のゾーンを分析物に対して分析すべき試料からなる水溶液を接触させることにより捕獲成分と捕獲可能成分とを再構成して前記試料と前記成分とを含有する液体反応混合物を形成し、前記第1と第2の物質は同じか、あるいは異なり、前記分析物の介在の機能として直接あるいは間接的に結合し、捕獲可能成分を含む分散性で拡散した反応生成物を形成することができ、

前記液体反応混合物を前記の検出ゾーンにおいて前記捕獲成分と接触させることにより、前記の捕獲可能成分を含有する反応生成物が前記捕獲成分との相互作用により前記検出ゾーンにおいて捕獲され、かつ集められ、

前記検出ゾーンにおいて捕獲され、かつ集められた反応生成物における検出可能な種の介在を評価することにより試料中の分析物を測定即ち検出する段階を含むことを特徴とする方法。

16. 混合物を捕獲成分と接触させる前記の段階が前記混合物を帯片に沿って拡散することにより達成されることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

17. 前記第1と第2のゾーンが前記帯片の長手方向に離隔されていることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

25. 前記金属含有粒子が金属コロイド粒子であることを特徴とする請求の範囲第23項に記載の方法。

26. 前記金属コロイド粒子が約25から約1000オングストロームの範囲の粒子サイズを有していることを特徴とする請求の範囲第25項に記載の方法。

27. 前記粒子が金コロイド粒子であることを特徴とする請求の範囲第25項に記載の方法。

28. 前記分析物がリガンドと非リガンドからなる群から選択された生物学的に活性の材料であることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

29. 前記相互作用が**ビオチン・アビジン**結合物の形成からなることを特徴とする請求の範囲第22項に記載の方法。

30. 前記捕獲可能な種がビオチンからなり、前記捕獲物質がアビジンからなることを特徴とする請求の範囲第21項に記載の方法。

31. 前記捕獲成分が固相液体と前記捕獲物質との結合生成物からなり、前記固相粒子が捕獲され、したがって前記検出ゾーンにおいて多孔性担体材料において局在化されるサイズと特性であることを特徴とする請求の範囲第22項に記載の方法。

32. 前記捕獲可能な種がビオチンからなり、前記捕獲物質がアビジンからなり、前記相互作用がビオチン・アビジン結合物の形成からなることを特徴とする請求の範囲第31項に記載の方法。

18. 前記検出ゾーンが前記帯片の一端から長手方向に離隔され、前記第1と第2のゾーンが前記帯片の前記一端と前記検出ゾーンとの間で前記検出ゾーンに対する長手方向の離隔関係で配置されていることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

19. 混合物を捕獲成分と接触させる前記の段階が、前記第1と第2のゾーンから前記検出ゾーンまで前記帯片に沿って前記混合物を拡散することにより達成されることを特徴とする請求の範囲第18項に記載の方法。

20. 前記の成分を再構成する段階が前記液体を前記帯片の前記一端に付与することによって、前記試料が前記帯片に沿って、前記第1と第2のゾーンへ拡散することとを特徴とする請求の範囲第18項に記載の方法。

21. 前記の成分を再構成する段階が前記液体を前記帯片の前記一端に付与することによって、前記試料が前記帯片に沿って、前記第1と第2のゾーンへ拡散することとを特徴とする請求の範囲第19項に記載の方法。

22. 前記捕獲可能成分が捕獲可能種と前記第2の免疫学的に反応性の物質との結合生成物からなることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

23. 前記検出可能な種が金属含有粒子からなることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

24. 前記捕獲成分が第1の物質を直接に金属含有粒子に結合することにより調整されることを特徴とする請求の範囲第23項に記載の方法。

33. 前記第1と第2の物質はそれぞれ分析物のそれぞれの異なる部位を結合しサンドイッチを形成することを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

34. 前記第1と第2の物質がそれぞれ抗体であり、分析物が抗原であることを特徴とする請求の範囲第33項に記載の方法。

35. 前記第1と第2の物質が相互に結合することを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

36. 前記物質の一方が抗体であり、他方が抗原であることを特徴とする請求の範囲第35項に記載の方法。

37. 捕獲成分の第1の物質が抗体であることを特徴とする請求の範囲第35項に記載の方法。

38. 水性試料における免疫学的反応性分析物を測定し、検出する方法を実行する方法において、

第1の免疫学的反応性物質と検出可能な種との結合生成物からなる水分散性の捕獲成分と、

捕獲可能種と第2の免疫学的反応性物質との結合生成物からなる水分散性の捕獲可能成分とを含み、

前記第1と第2の物質は同じ、あるいは異なり、かつ前記分析物の介在の機能として直接あるいは間接的に結合可能に捕獲可能成分を含有する水分散性反応生成物を形成し、

捕獲可能種を含有する反応生成物と相互作用で検出ゾーンにおいて前記生成物を捕獲し、かつ集める捕獲物質からなり、多孔性担体材料において検出ゾーンで局在

化された捕獲成分をさらに含むことを特徴とする装置。

39. 水性試 において免疫学的に反応性の分析物を測定し、検出する装置において、

多孔性担持材料の基本要素と、

第1の免疫 的に反応性の 質と検出可能の種との結合生成物からなり、多孔性担持材料の第1のゾーンに含まれた乾燥し、再構成可能で、水分散性で拡散性の標識成分と、

第2の免疫学的反応性物質からなり、多孔性担持材料の前記要素の第2のゾーンにおいて含まれた乾燥し、水分散性で、拡散性の捕獲可能の成分と、

捕獲可能成分を含有する反応生成物と相互作用で前記生成物を検出ゾーンにおいて捕獲し、かつ集める捕獲物質からなり、多孔性担持材料の前記要素の検出ゾーンにおいて局在化された捕獲成分とを含むことを特徴とする装置。

40. 前記要素が細長い帯片であることを特徴とする請求の範囲第39項に記載の装置。

41. 前記第1と第2のゾーンが前記帯片の長手方向に離隔していることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。

42. 前記検出ゾーンが前記帯片の一方端から長手方向に離隔され、前記第1と第2のゾーンが前記帯片の一方端と前記検出ゾーンとの間で前記検出ゾーンに対して長手方向に離隔関係で配置されていることを特徴とする

成からなることを特徴とする請求の範囲第44項に記載の装置。

52. 前記捕獲可能の種がビオチンからなり、前記捕獲物質がアビジンからなることを特徴とする請求の範囲第51項に記載の装置。

53. 前記捕獲成分が固相粒と前記捕獲物質との結合生成物からなり、前記固相粒が前記検出ゾーンにおいて多孔性担持材料において捕獲され、したがって局在化されるサイズと特性であることを特徴とする請求の範囲第44項に記載の装置。

54. 前記捕獲可能の種がビオチンからなり、前記捕獲物質がアビジンからなり、前記相互作用が~~ビオチン~~アビジン結合物からなることを特徴とする請求の範囲第53項に記載の装置。

55. 前記第1と第2の物質が各々、分析物のそれぞれ異なる部位を結合してサンドイッチを形成することができることを特徴とする請求の範囲第43項に記載の装置。

56. 前記第1と第2の物質がそれぞれ抗体であり、分析物が抗原であることを特徴とする請求の範囲第55項に記載の装置。

57. 前記第1と第2の物質が相互に結合することを特徴とする請求の範囲第43項に記載の装置。

58. 前記物質の一方が抗体であり、他方が抗原であることを特徴とする請求の範囲第57項に記載の装置。

請求の範囲第40項に記載の装置。

43. 前記検出ゾーンが前記帯片の一方端から長手方向に離隔され、前記第1と第2のゾーンが前記帯片の前記一方端と前記検出ゾーンとの間で、検出ゾーンに対して長手方向に離隔した関係で配置されていることを特徴とする請求の範囲第41項に記載の装置。

44. 前記捕獲可能成分が捕獲可能種と前記の免疫学的に反応性の物質との結合生成物からなることを特徴とする請求の範囲第43項に記載の装置。

45. 前記検出可能の種が金属含有粒体からなることを特徴とする請求の範囲第43項に記載の装置。

46. 前記捕獲成分が第1の物質を直接に金属含有粒体に結合することにより調製されることを特徴とする請求の範囲第45項に記載の装置。

47. 前記の金属含有粒体が金属コロイド粒体であることを特徴とする請求の範囲第45項に記載の装置。

48. 前記金属コロイド粒体が約25から約1000オングストロームの範囲の粒体サイズを有することを特徴とする請求の範囲第47項に記載の装置。

49. 前記粒体が金コロイド粒体であることを特徴とする請求の範囲第47項に記載の装置。

50. 前記分析物がリガンドと抗リガンドとからなる群から選択された生物学的に活性の物質であることを特徴とする請求の範囲第43項に記載の装置。

51. 前記相互作用が~~ビオチン~~アビジン結合物の形

59. 標識成分の第1の物質が抗体であることを特徴とする請求の範囲第57項に記載の装置。

60. 前記一方端において前記要素と緊密に接触している芯部材を含むことを特徴とする請求の範囲第42項に記載の装置。

61. 前記一方端において前記要素と緊密に接触している芯部材を含むことを特徴とする請求の範囲第43項に記載の装置。

免疫学的検定を行うための装置と方法

発明の背景

発明の分野

本発明は水性試料における免疫反応性分析物の存在を検出する免疫学的検定法に關し、特に内服型の、早段階の固相薄片形態の検定装置と方法とに關する。

従来の技術

特に免疫反応性物質の間の反応に基く検定が、例えば臨床医学、法医学、環境検査、食品品質検査、高品試験および試料中の免疫反応分析物の存在を検出するためのその他の関連領域のような分野において広く使用されている。

非放射線標準即ちアーヤの開発により、実験室設備や、診療所や、さらには使用者の家庭のような遠隔場所での免疫学的検定による診断法の使用を促進してきた。診療所においては、免疫学的方法は患者が診療所に居る間に実行でき、そのため一回の診療の間通わずに検定が出来かつ知能を施すことのできる迅速で、単純な検定を提供する上で有用である。そのような簡単な検定法が無ければ、医師が初回の来院中に患者から試料を採取し、その試料を診療所の試験室で分析を行い、その結果が後刻試験室から医師まで渡されるということが度々必要であっ

た困難の1つは、効率的で、比較的安価で、間違えようのない検査方法を促進するための実用的な予めパッケージ化した使い捨て装置を提供することである。このことは、製作が安価につき、当該装置の寿命に対して適した貯蔵寿命を有し、扱い中汚染から保護されており、使用に適切なときが来ると簡単かつ便利に使用でき、たとえ不慣れの人であっても便利、かつ安全に使用しうる装置を必要とすることは勿論である。

米国特許第4,888,108号に記載の装置はこれらの問題のあるものを指向している。しかしながら、この装置は、基板の存在に左右され、かつ不安定であることが多く、貯蔵寿命に悪影響を与える酵素免疫剤を利用する検査を組み入れている。前記特許第4,888,108号は本発明と共に論議され、その開示全体を参考のため本明細書に特に組み入れている。

別の公知の装置は米国特許G. B 2 2 0 4 3 9 8 A号に開示されている。この装置はコロイド状ゴールド即ち「ダイレクト」ラベルと称される着色粒体を使用している。しかしながら、この装置においては、非標識反応成分は検出ゾーンにおいて永久に固定されている。このことが分析物の検出メカニズムの効率に影響する。

これらの従来技術による装置は貯蔵寿命特性が優れている単純で、安価で、効率的で、間違えようがなく、予めパッケージ化され、一段式の装置に対する要請を満たさないままとしている。

た。一方患者の方は家へ戻され、適当な処置および/または投薬を受けるよう医師のところへ2回目の再診をする必要があった。そのような検定の遅れは非効率的で、かつ不適当であり、ある場合には生命を脅かすことが明らかである。

家庭での検査は、患者が自分の家でのプライバシーの中で検査を促進する上で望ましいものとなった。そのような検査の結果が、例えば、医師を訪問することの必要性の是非を指示することができる。「家庭」での有用な検査の市場の例としては妊娠、抑卵、連鎖球菌感染および、例えば尿、唾液、喉液、うみ、膿液、血液あるいはその他の適当な試料を分析することにより検出可能のその他の感染の検査を含む。

遠隔地での検査に対しては、達成しうる適当な感度と特異性とを想定すると、実用的な検定手順に対して少なくとも3つの要件がある。これらの望ましい要素の1つは、短ければ短いほど良いのであるが、許容短時間で検定を実行せねばならない速度である。検定要素が長時間にわたって冷凍したり、あるいは特別な処理を要することなく安定すべきであるという点で安定性も望ましい特徴である。最後に商業的観点からは、試験は使用に便利で、できる限り単純で、最小の器具を要するか、あるいは器具が何ら不要で、正確な結果をもたらすミスや劣悪な性能を排除することが望ましい。

遠隔地での検査のための検査装置の開発において通過

発明の要約

本発明は貯蔵寿命特性の良好な、簡素化され、安価で、効率的で、間違えようがなく、予めパッケージ化された一段式の装置を提供する。さらに、本発明によれば、検出反応は全ての成分を運動自在状態にしておいて液相において発生する。このため、本発明の効率と迅速性とを向上させる。さらに本発明によれば、水性試料における免疫学的反応性分析物の検出を行う方法が提供される。本発明の一局面においては、第1の免疫学的反応性物質と検出可能成分との結合生成物からなる水分散性の標識成分を提供し、捕獲可能成分と第2の免疫学的反応性物質との結合生成物からなる水分散性の捕獲可能成分を提供し、多孔性の担体材料において検出ゾーンで局在化され、捕獲可能の標識を含むことにより検出ゾーンにおいて生成物を捕獲し、かつ収集する反応生成物と相互作用しうる捕獲物質からなる捕獲成分を提供し、標識および捕獲可能成分を、分析物が試料と前記成分とを含有する液状反応混合物を形成するように分析すべき試料からなる水溶液と接触させ、前記第1と第2の物質が同じか、あるいは相違し、前記分析物の存在の標識として直接あるいは間接的に結合でき、そのため、捕獲可能生成物成分を含有する分散した、拡散可能反応生成物を形成し、液状反応混合物を検出ゾーンにおいて捕獲成分と接触させることにより捕獲可能成分を含有した反応生成物が捕獲物質と相互作用することにより検出ゾーンにおいて収集され、

前記ゾーンで固定した反応生成物における検出可能な種の存在を評価することにより試料中で分 物を検出する段階を む。

本発明の に好適な局面によれば、標識成分と捕獲可能成分とはそれぞれ初期は乾燥しており、再構成可能の、水分散性で、かつ拡散性でよい。本発明のこの局面によれば、前記成分は、同じ成分が分析物に対して分析すべき試料を含む水溶液と接触すると再構成される。

本発明の別の特に好適な局面によれば、標識成分と捕獲可能成分とはそれぞれ多孔性の担体材料に含有され、液体反応混合物が拡散し、多孔性担体材料を通して移動し、検出ゾーンにおいて反応物を捕獲要素と接触させる。

本発明のさらに別の局面においては、標識成分と捕獲可能成分とがそれぞれ、多孔性担体材料におけるあるゾーンに含まれ、液体反応混合物が拡散し、多孔性担体材料を通して、検出ゾーンへ移動し反応物を検出ゾーンにおいて捕獲成分と接触させる。

本発明のさらに別の局面においては、標識成分が多孔性担体材料の細長い帯片の第1のゾーンに含まれ、捕獲可能成分が多孔性担体材料の帯片の第2のゾーンに含まれる。検出ゾーンはまた、多孔性担体材料の帯片にもある。本発明の好適な局面においては、第1と第2のゾーンは前記帯片の長手方向に離隔することができ、さらに、検出ゾーンは前記帯片の一方端から長手方向に離隔し、第1と第2のゾーンは帯片の端部と検出ゾーンとの

間で配置することができる。本発明の特に好適な形態によれば、混合物を捕獲成分と接触させる段階を、前記第1と第2のゾーンから検出ゾーンまで帯片に沿って混合物を拡散かつ移動させることにより達成することができる。さらに、成分を再構成する段階が、液体試料を前記帯片の一方端に供給することにより、前記試料が前記帯片に沿って、第1と第2のゾーンへ拡散する段階を含むうる。

本発明はまた、水性試料における免疫学的反応分析物の測定および検出過程を実行する装置を提供する。本発明の装置は、第1の免疫学的反応物質と検出可能種との結合生成物からなる水分散性標識成分を含む。本装置はまた、捕獲可能種と第2の免疫学的反応物質との結合生成物からなる水分散性の捕獲可能成分を含む。第1と第2の物質は同じか、あるいは異なるものであり、分析物の存在の機能として直接あるいは間接的に結合でき、そのため捕獲可能成分を含む水分散性、拡散性の反応物を形成するものでよい。前記装置はまた、多孔性担体材料の検出ゾーンにおいて局在化された捕獲成分を含み、捕獲成分は捕獲可能種を含有する反応物と相互作用でき、そのため検出ゾーンにおいて生成物を捕獲し、かつ集めることのできる捕獲物質を含む。

本発明の好適形態においては、前記装置は多孔性担体材料の細長い帯片を含みうる。本発明のこの形態においては、標識成分は多孔性担体材料の帯片の第1ゾーンに

含まれ、捕獲可能成分は多孔性担体材料の第2のゾーンに含まれる。検出ゾーンはまた多孔性担体材料の帯片にも位置する。本発明のこの形態においては、第1と第2のゾーンは帯片の長手方向に離隔され、検出ゾーンは、第1と第2のゾーンを帯片の端部と、帯片に対して長手方向に離隔関係にある検出ゾーンとの間に配置させ、帯片の一方端から長手方向に離隔可能である。理想的には、本装置は前記の一方端における要素と緊密に接触している芯部材を含めばよい。

図面の簡単な説明

第1図は本発明による検定装置の概略図、

第2図は第1図の図2-2に沿って見た拡大断面図。

発明の好適実施例の詳細説明

液体試料における免疫学的反応分析物を測定かつ検出し、本発明の原理と概念とを實施した装置10が第1図に示されている。本装置10は多孔性の、好ましくは微小孔担体材料の基本要素12を示す。第1図に示すように、基本要素12は多孔性担体材料の細長い帯片の形態である。帯片12が形成されている多孔性担体材料は約25ミクロン以下の孔サイズを有するべきで、典型的には孔サイズは約5と約10ミクロンの間でよい。帯片12は、例えばナイロンあるいはセルローズ材料のような吸水性材料から形成すればよい。本発明による、特に有用な材料はアールストローム(Ahlstrom) No. 345ペーパーとして知られる市販の材料である。この材料は滑ら

かで、白色で、かつ100%セルローズから構成されている。好適材料は約158g/m²の基本重量と、約0.7ミリの厚さと、約80mm/分の水溶液に対する毛細管上昇特性を有している。勿論、特定検定手順の希望する特性に応じて種々の種類の材料を用いることができる。例えばウオットマン(Whatman)903およびウオットマン31ETペーパーとして知られる市販の材料が本発明によれば有用であることが判明した。

芯部材14が第1図と第2図とから判るように帯片の一方端16において該帯片16に取り付けられている。芯14は、繊維が整合しているか、あるいは整合していない(二軸配向の)形態のいずれかで、アメリカン フィルトローナ社(American Filtrona)から市販されている結合したセルローズアセート繊維材料から形成すればよい。芯材料14は、分離した長方形断片14a、14bに分割され、次いで要素12の両面に対して緊密に押圧されることにより、芯部材14と帯片12とが緊密で毛管現象により連通接触している材料の細長いブロックから形成すればよい。この目的に対して、個々の断片14aと14bとは、一対のバンド34および36を用いて、相互に、かつ帯片12の面に対して緊密に保持することができる。これらのバンド34、36はBARLOK ケーブルタイ(デニソン-Dennisonの部品番号08429、軍用規格3367-4-9)として市販されている装置でよい。

第1図と第2図とを参照すれば、各種の方法は必ずしも尺度通りになっていないことを指摘すべきである。本発明の用な形態においては、帯片12は長さが例えば150ミリで、幅が例えば9.5ミリでよい。帯片12の厚さは0.5から1.0ミリの範囲であって、約0.7ミリであることが好ましい。しかしながら、帯片の特定の寸法は重要でなく、種々の寸法は確實な試験結果を表わすための速度および/またはカラー強度についての望ましい結果を達成する必要に応じて修正すればよい。

芯部材14は初期は長さが約51ミリで、幅(w)が約10.5ミリで、厚さ(t)が約12.5ミリでよい。細長い芯14は好ましくは第1図に示すように要素12の長さにならって延びるように位置することが好ましい。

領域10は帯片12に位置した一連のゾーン18、20および22を含む。ゾーン20は、第1の免疫学的反応物質からなる、乾燥し、再構成可能で、水分散性で拡散性の標識成分を含む。ゾーン20における標識成分は第1の免疫学的反応物質と検出可能な種との結合生成物からなることが好ましい。ゾーン18は、第2の免疫学的反応物質からなる乾燥し、再構成可能な水分散性で拡散性の標識成分を含む。標識成分は検出ゾーン22において局在化され、標識可能成分と相互作用し検出ゾーンにおいて標識可能成分を標識し、かつ収束することのできる標識物質からなる。このように、標識物質はまた、標識可能成分と、それに結合されたものを標識し、

かつ集めることができる。

第1図および第2図に示す本発明の有用形態においては、ゾーン18および20は帯片12の長手方向に離隔されている。しかしながら、これらのゾーンは重ねてもよいことを認めるべきである。さらに、ゾーン18、20の相対位置を反転してもよい。第1図を参照すれば、検出ゾーン22も帯片12の端部16から長手方向に離隔され、かつゾーン18と20とは帯片に対して長手方向に離隔されて端部16とゾーン22との間に配置されている。

芯部材14は端部16からゾーン18、20に向かって要素12に沿って延びるように配置されている。芯14は図示のように、芯14の端部14aをゾーン18から約2.5ミリのところに配置させその間に空間24を提供するようにしてゾーン18に対する離隔関係で終っている。さらに、空間26がゾーン18と20との間に設けられ、空間28がゾーン20と22との間に設けられている。最後に、空間30がゾーン22から帯片12の端部32まで延びている。要素12の長さに沿って測定すると、芯14は約51ミリの好適寸法を有し、ゾーン18は約20ミリの好適寸法を有し、空間26は約2.5ミリの好適寸法を有し、ゾーン28は約2.5ミリの好適寸法を有し、ゾーン22は約2.8ミリの好適寸法を有し、空間30は約71.8ミリの好適寸法を有する。

ゾーン20における標識成分の免疫学的反応物質と、

ゾーン18に含まれた標識可能成分の免疫学的反応物質は同じか、あるいは異なるものでよく、本発明の唯一の要件は、被検試料における目標の免疫学的反応分析物の存在の機能として置換あるいは間接的に結合して、標識可能成分と標識成分とを含む水分散性で拡散性反応生成物を形成できねばならぬことである。

本発明の一好適形態によれば、免疫学的反応物質がそれぞれ分析物を結合してサンドイッチを形成することができる。この点に関して、前記物質は各々、目標の抗原分析物を免疫学的に結合することのできる単クローン性抗体でよい。代替的に、適当な特異性の適当に純粋の多クローン性の抗体を採用することができる。そのような抗体は抗体においてそれぞれの異なる部位を結合する。

本発明の別の形態においては、免疫学的反応物質は相互に結合しうる。即ち前記物質の一方は抗原で、他方はそれに対する抗体でよい。標識成分の免疫学的反応物質は抗原でよく、本発明のこの形態においては、検定手順は試料における未知の抗原分析物を検出するための簡便的阻害手順によって決めればよい。

前述のように、標識成分は免疫学的反応物質と検出可能な種との結合生成物からなる。検出可能な種は前述の812の特許に詳細に記述され、かつ特別な引例として本明細書に含めている種類の金属含有抗体でよい。このように約25から約1000人の範囲の抗体サイズを有する金属コロイド抗体に抗体あるいは抗原をコーチ

ングして本発明によって使用すればよい。そのようなコーティングした抗体は抗体サイズによって、オレンジ色、赤あるいは紫色を強力に彩色する。

しかしながら本発明は標識あるいは免疫学的反応物質の特定の性質即ち特性によって左右されず、免疫学的反応物質に結合しうるいずれの種類の標識に関しても広範囲に有用である。

ゾーン18に含まれた標識可能成分も免疫学的反応物質からなる。さらに、標識可能成分は標識可能種を含むことにより、標識可能成分は標識可能種と免疫学的反応物質との結合生成物からなる。

検出ゾーン22に局在化された標識成分は、標識可能成分と相互作用することによって標識可能成分を含む反応生成物が検出ゾーンで標識され、かつ集めることができるようにする標識物質からなることが好ましい。標識物質は、帯片12が形成されるセルローズ材に直接結合することができる。しかしながら、本発明の好適形態においては、標識物質は、検出ゾーンにおいて多孔性担体材料の孔に堆積されることによって局在化しうる寸法と性質とを有する固相抗体に結合しうる。本発明のこの形態においては、固相抗体は、例えば前述の812の特許に開示の種々の抗体のような多数の公知の水分散性の抗体のいずれかから構成すればよい。本発明に関して有用な固相抗体は、例えば、例えばシリカ、アガロース、ガラス、ポリアクリルアミド、ポリメチルメタアクリラ

ート、カーボキシラート修正ラテックスおよびセファロースのようなラテックスあるいはその他の支持材料の粒体を含む。粒体はサイズが約0.2ミクロンから約10ミクロンまで変動する。本発明に関連して使用するために好適な材料は、1988年4月4日に出願され、その全体の開示を参考のために本明細書に含めている。本発明と共に記載され、出願中の米国特許第177,114号に記載の0.99ミクロンのカーボキシラート修正のラテックス粒子(ポリサイエンシス)からなる。

本発明の特に好適な形態においては、被覆10は妊娠を検出するために使用しうる。この目的に対して、前記'812特許に記載の2B2抗体を用いることができる。2B2抗体はビオチンに結合でき、後者は増殖可能種として作用する。2B2抗体をビオチニレートするために、50ngのビオチン-X-NHSがまず5mlのDMSOに溶解される。抗体を含有する溶液は13.32mlの1M Na_2CO_3 と80mlの0.15M NaClとを混合し、次いで833.35ngの透析した2B2抗体と29.3mlのDMSOを前記混合物に添加することにより調整される。次いで、ビオチンとDMSOの初期溶液が抗体溶液に添加され、出来た混合物は室温で約2時間反応するようにされる。培養の後、2B2/ビオチンの、このようにして形成された複合体が4℃で48時間0.15M NaCl/0.05% NaH₂溶液に対して透析される。次に、複合体が、12.11g/lのトリスベース、100g/l MALTRIN 36

5 (グレインプロセッシング—Grain Processing Corp.), 8g/l EDTAニナトリウム塩、0.3ml/l IGEPAL CA 720 (CAPカムパニー CAP Company), 0.1g/l テメロサールを含有する、ある量の緩衝液(pH 8.0:0.05)に添加されることによって、タンパクの濃度が約0.5g/lとなる。その結果出来た溶液を2μlゾーン18において薄片に散布して、乾燥させる。緩衝液の種類成分の濃度および成分特性を、その全体の開示を特別に引用するために本明細書に含めた、本発明と共に記載され、出願中の特許第07/344,575号に詳細に説明してある。

本発明の好適形態においては、ゾーン20における標識成分は第1の免疫学的反応物質と検出可能の種との結合生成物からなることが理想的である。妊娠の検定に対しては、好ましい免疫学的反応物質は前述の'812の特許に記載された2G9抗体であり、好ましい検出可能種は前記'812特許にも記載の金コロイド粒体である。抗体をコーティングした金コロイド粒体は基本的には前述'812特許に記載のように調整すればよく、金コロイド粒体は約30nmの直径を有することが好ましい(ジー、フレンスのネーチャー-G. Freese, *Nature* 241, 20-22 (1973)を参照されたい)。抗体をコーティングした金コロイド粒体は前記'812特許に記載のように処理し、本発明の好適形態において標識成分として使用しうる金コロイド標識探査子粒体からなる最終生

成物を作ることができる。前記金コロイド標識探査子粒体は、30ng金コロイド粒体の各1000 OD 533 nmの単位に対して約10.2ngの2G9抗体を含む。

抗体をコーティングした金コロイド粒体は45.45g/lのウシ血清アルブミン(BSA)と、0.887g/lのナトリウムアジ化物、リットル当たり9.09mlのTRITON X-100と、8.89g/lのトリスベースと、253.64g/lのMALTRIN 365と、0.215mlのIGEPAL CA 720と、0.0718g/lのテメロサールと、金コロイド粒体の785.45 OD 533nm単位にコーティングした8ng/lの2G9抗体とを含有する溶液に含まれる。次に50μlのこの溶液を供給して被覆12のゾーン20を覆い、溶液は空気乾燥される。TRITON X-100はローム アンド ハース カムパニー (Rohm and Haas Company)の商標である、オクチルフェノキシポリエトキシエタノール(octyl phenoxy-polyethoxy ethanol)の非イオン界面剤である。

ゾーン22の増殖成分は、例えば固体ラテックス粒体と複合化されたストレプトアビジンであるアビジン材料から構成すればよい。次に、ストレプトアビジン ラテックス粒体を増殖させ、ゾーン22において薄片の多孔担体材料の孔内で局在化すればよい。ストレプトアビジン ラテックス粒体を調整するには、280ngのストレプトアビジンを560mlの0.15M NaClに溶解させる。個別の容器において、1050mlの0.36M NaClが、1

5.47gの0.99μカーボキシラート修正ラテックス(ポリサイエンシス—Polysciences)を含有する800mlのラテックス懸濁液に添加される。懸濁液を含有するラテックスの全体容積が約2リットルとなるようにするに十分な量の純水が添加される。ラテックスを活性化させるために、105mlの水中の10.5gのカーボジイミド(carbodiimide)がラテックス懸濁液に添加され、後者は約10分反応するようにされる。カーボジイミドにより活性化されたラテックスは次に遠心分離機において集められ、約1540mlの0.14M NaCl溶液中で再懸濁される。前述のように調整されたストレプトアビジン溶液は活性化されたラテックス溶液と混合され、その混合物は10から20時間攪拌される。反応が完了した後、210mlの1Mグリシン溶液がストレプトアビジン ラテックス懸濁液に添加され、懸濁液は再び約1時間攪拌される。混合物は遠心分離され、上澄みは吸出される。その後ストレプトアビジン ラテックス複合体はほぼな食塩水で洗滌され、再び遠心分離される。生成物は、300g/lのMALTRIN 365と0.5g/lのナトリウム、アジ化物とを含有する十分な量の水溶液で再び懸濁され、リットル当たり約735gのストレプトアビジン ラテックスを含む最終の懸濁液を提供する。次に、約1.47ngのストレプトアビジン ラテックスを含有する前記懸濁液20μlがゾーン22に供給される。懸濁液がゾーン22に供給され、一方(19インター482.

8ミリの水柱)の真空が帯片12の反対面に付与され、ストレプトアビジン ラテックスがゾーンを越えて広がらないように阻止し、かつラテックス粒体がゾーン22において、帯片12の孔を完全に浸透するようにする。

帯片12に芯要素14を付与する前に、芯は、12.1g/lのトリスブースと、100g/lのMALTRIN 385と、3g/lのEDTA二ナトリウム塩と、0.3ml/lのIGEPALCA720と、0.1g/lのチメロサルと、10g/lのBSAと、0.5ml/lのTRITON X-100とを含有する溶液で処理することが好ましい。前記の処理は芯14を溶液に浸透させ、溶液を乾燥させることを含む。そのような処理は非特定吸収を阻止することが判明した。

使用時、試験溶液は単に装置10の端部に供給すればよい。経線検査の場合、芯14を最初の日の朝の尿の流に直接位置させることにより液体試料に露出させればよい。検査の主体が経線であるとすれば、そのような尿はある程度人間の毛膜性生殖腺ホルモン(hCG)、即ち免疫学的に反応し、2B2抗体に対して特に免疫学的に反応性がある第1の部位と、2G9抗体に対して特に免疫学的に反応性のある別の部位とを有するホルモン分析物を含む。

尿は芯部材14の吸収作用により吸収され、芯部材が要素12の表面と緊密に接触しているため、要素12の孔が尿を端部18から端部32に向かう方向に毛管作用

により帯片要素12に沿って移動するようにさせる。要素12の孔の毛管作用により尿がゾーン18と20とを順次移行するにつれて、尿は乾燥した標識成分と補償可能成分と接触するようになりこれらの成分を再構成して、尿と、その中に拡散した成分とを含有する液体反応混合物を形成する。

ゾーン18からの補償可能成分の2B2抗体はhCG分子の特定の部位に対しては免疫反応し、かつゾーン20からの標識成分の2G9抗体はhCG分子の異なる特定の部位に対して免疫反応するので、標識2G9成分と、hCGとビオチニラートした2B2成分とのサンドイッチからなる反応生成物が形成される。

反応生成物を形成する反応は、反応物が全て運動自在である液体系において行われることが顕著である。このように、反応は効率的であり、最小の量の反応物と低レベルの分析物とで確実な結果を提供する。

反応生成物を拡散させている尿は、その混合物が、ゾーン22で局在化されたラテックス粒体に結合されるストレプトアビジンと出会うまで毛管作用により帯片12に沿って拡散し、移動し続ける。2G9抗体に結合された金コロイド標識を含む反応生成物における、ラテックス粒体に結合されたストレプトアビジンと2B2抗体に結合されたビオチンとの間の反応によりゾーン22において反応生成物を捕獲し、かつ収集する。このように、ゾーン22における局在化された補償成分は、補償可能

の種としてビオチンからなる補償可能成分を含む反応生成物と相互作用しうる補償物質としてアビジンを含む。アビジンはビオチンと作用し、金標識が濃縮され可視検出しうるゾーンとなったゾーン22において反応生成物を捕獲し、かつ集める。金はゾーン22で集められ、かつ濃縮されて、可視検出して確実な結果を指示しうる直ちにに見える彩色を提供する。

もし尿の試料がhCGを含んでいないとすれば、金標識の2G9抗体は単にゾーン22を介して拡散し、空間30に沿って広がり、そこで個々の金粒体は拡散してはっきりした彩色は見ることができない。ビオチニラートの2B2抗体は常にゾーン22で集められ、かつ濃縮されるものの、hCGが介在しないとその個所で金標識の2G9抗体を集める方法がない。

前述の特定の例においては、補償物質としてストレプトアビジンが採用され、補償可能種としてビオチンが採用されてきた。これらの材料が選ばれた理由は、それらが迅速かつしっかりと相互作用して確実な補償および収集標識を提供するからである。その他のアビジン材料も使用しうる。さらに、本発明はこれらの特定の材料に限定されるのではなく、その他の代替的な相互作用材料も採用しうる。例えば、抗体はフルオレセイン チオシアネートに対して上げることができ、それらの抗体とフルオレセイン チオシアネートとの間の結合作用を用いて反応生成物を捕獲し、集めることができる。このように

2B2抗体をフルオレセイン チオシアネートに結合して補償可能成分を提供することができ、かつフルオレセイン チオシアネートに対する抗体を固相粒体に結合させ局在化可能補償成分を提供することができる。その他の可能性のある材料が当該技術分野において公知であるが、この点における唯一の制約は補償可能種を適当な免疫反応性物質に結合可能で補償可能成分を提供する必要があること、および補償物質が適当な検出ゾーンにおいて局在化されうる必要があることである。

FIG. 1

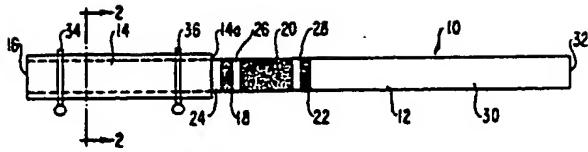
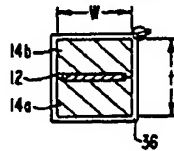


FIG. 2



分析物抗原を含有する水溶液が毛管作用により帯片(10)に沿って移動するように前記水溶液を多数のゾーンに分けられた試験帯片装置(10)の一端に付与することを含む免疫学的検定方法である。前記ゾーンは水溶液が

(a) まず、前記分析物抗原(20)に対して特定の抗体に複合化された金コロイドからなる乾燥し、分散性の標識成分と接触し、再構成し、次に

(b) 分散性の、拡散したサンドイッチ反応生成物が形成されるように、前記分析物抗原(18)に対して特定の、乾燥し、分散性のビオチニレートした第2の抗体と接触し、かつ再構成する。反応生成物は帯片(10)に沿って水溶液と共に、ラテックスとアビジンの複合体(22)からなり、アビジンがそのビオチン成分と反応することにより反応生成物を集める捕獲成分を含有するゾーンへ拡散する。このように金粒体が集められ、可視測定のため検出ゾーン(22)において濃縮される。

補正書の写し(翻訳文)提出書 (特許法第184条の7第1項)

補 正 請 求 の 範 囲

平成 4 年 8 月 6 日



特許庁長官 宛

1. 特許出願の表示 PCT/US91/00797

2. 発明の名称 免疫学的検査を行うための装置と方法

3. 特許出願人

住所(国用) アメリカ合衆国 02160-1452 マサチューセッツ州、
ニュートン、ネパダ ストリート 330

氏名(名称) ハイリーア サイエンシズ、インコーポレイテッド

4. 代理人

住 所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目3番1号
新 大 手 町 ビ ル 3 3 1
電 話 (3211) 3631 (代番)
氏 名 (6669) 伊藤 孝

5. 補正書の提出年月日 1991 年 8 月 13 日

6. 補正書類の日数 補正書の翻訳文 1通



1. 水性試料において免疫学的に反応性の分析物を測定し、検出する方法において、

水性分散物を拡散しやすくするよう作用しうる多孔性担体材料の基本要素を提供し、

第1の免疫学的反応性物質と検出可能の種との結合生成物からなる、水分散性の標識成分を提供し、

第2の免疫学的反応性物質と捕獲可能の種との結合生成物からなる水分散性捕獲可能成分を提供し、前記第1と第2の免疫学的反応性物質は同じか、あるいは異なり、前記分析物が介在すると直接あるいは間接的に結合することにより、検出可能の種と捕獲可能種の双方を含有する水分散性反応生成物を形成し、

捕獲可能の種と結合相互作用が可能であり、捕獲可能成分と、それに取り付けられたいずれかの物を検出ゾーンにおいて不動態化し、かつ濃縮する捕獲種を含み、前記基本要素の多孔性担体材料の検出ゾーンに配置された捕獲成分を提供し、

標識成分と捕獲可能成分とを、分析物に対して分析すべき試料からなる水溶液に接触させることにより、前記成分を前記水溶液に分配させ、かつ前記試料と前記成分とを含有する水性反応混合物を形成することにより、前記第1と第2の免疫学的反応物質が結合され、前記試料に前記分析物が介在するとすれば前記水性反応混合物に

において前記反応生成物の拡散性を形成し、

前記水性反応混合物をその中に分散された反応生成物と共に前記基本部材の前記多孔性担体材料を通して分散させ、前記検出ゾーンにおいて前記捕獲成分と接触させることにより、前記反応生成物が、捕獲可能成分の捕獲可能の種と、捕獲成分の前記捕獲種との間の前記結合相互作用により前記ゾーンにおいて不動態化され、

前記ゾーンにおける検出可能の種の介在を評価することにより前記試料中の分析物の介在を測定即ち検出する段階を含むことを特徴とする方法。

2. 前記検出可能の種が金属含有粒体からなることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

3. 前記捕獲成分が、第1の免疫学的反応性物質を直接に金属含有粒体に結合することにより調製可能であることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の方法。

4. 前記の金属含有粒体が金属コロイド粒体であることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の方法。

5. 前記金属コロイド粒体が約25から約10000オングストロームの範囲の粒体サイズを有していることを特徴とする請求の範囲第4項に記載の方法。

6. 前記粒体が金コロイド粒体であることを特徴とする請求の範囲第4項に記載の方法。

7. 前記分析物が生物学的に活性の物質であることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

8. 前記結合相互作用が ~~ビオチン・アビジン~~ 結合物の

形成からなることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

9. 前記捕獲可能種がビオチンからなり、前記捕獲種がアビジンからなることを特徴とする請求の範囲第8項に記載の方法。

10. 前記捕獲成分が固相粒と前記捕獲種との結合生成物からなり、前記固相粒体が前記検出ゾーンにおいて多孔性担体材料の孔に堆積され局在化されることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の方法。

11. 前記捕獲可能種がビオチンからなり、前記結合相互作用がビオチン、アビジン結合物の形成からなることを特徴とする請求の範囲第10項に記載の方法。

12. 水性試料における免疫学的反応性分析物を測定し、検出する方法において、

水性分散物の拡散を促進するように作用しうる多孔性担体材料の基本要素を提供し、

第1の免疫学的反応性物質と検出可能の種との結合生成物からなり、前記基本要素の多孔性担体材料に含まれ、乾燥し、再構成可能の水分散性捕獲成分を提供し、

第2の免疫学的反応性物質からなり、前記基本要素の前記多孔性担体材料に含まれ、乾燥し、再構成可能の、水分散性の捕獲可能成分を提供し、前記第1と第2の免疫学的反応性物質が同じか、あるいは異なり前記分析物が介在すると直接あるいは間接的に結合することにより前記の検出可能の種と前記捕獲可能成分の双方を含有す

る水分散性反応生成物を形成し、

捕獲可能成分と結合相互作用が可能でそのため捕獲可能成分と、それに付着したいずれかの物質とを検出ゾーンにおいて不動態化し、かつ捕獲する捕獲種からなり、前記基本要素の多孔性担体材料の検出ゾーンに配置した捕獲成分を提供し、

分析物に対して分析すべき試料からなる水溶液に、捕獲成分と捕獲可能成分とを接触させることにより捕獲成分と捕獲可能成分とを再構成することにより前記成分を前記水溶液において分散させ、前記試料と前記成分とを含有する水性反応混合物を形成することにより、前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質が結合して、前記分析物が前記試料に介在しているとすれば、前記水性反応混合物において前記反応生成物を分散させ、

前記水性反応混合物を、その中に分散された反応生成物と共に前記基本部材の前記多孔性担体材料を通して拡散させることにより前記捕獲成分を前記検出ゾーンにおいて接触させることにより、前記反応生成物が、捕獲可能成分と捕獲成分の前記捕獲種との間の前記結合相互作用により前記検出ゾーンにおいて不動態化され、

前記ゾーンにおける検出可能の種の介在を評価することにより試料中の分析物の介在を測定即ち検出する段階を含むことを特徴とする方法。

13. 水性試料における免疫学的反応性分析物を測定し、検出する方法において、

水性分散物を通して拡散を促進するように作用する多孔性担体材料の基本要素を提供し、

第1の免疫学的反応性物質と検出可能の種との結合生成物からなり、前記基本要素の前記多孔性担体材料に含まれ、乾燥し、再構成可能で、水分散性で、拡散性の捕獲成分を提供し、

第2の免疫学的反応性物質からなり、前記基本要素の前記多孔性担体材料に含まれ、乾燥し、再構成可能で、水分散性で、拡散性の捕獲可能成分を提供し、前記第1と第2の免疫学的反応性物質は同じか、あるいは異なり、前記分析物が介在すると直接あるいは間接的に結合して、前記の検出可能の種と前記捕獲可能成分とを含有する水分散性で、拡散性の反応生成物を形成し、

捕獲可能成分と結合相互作用でき、そのため捕獲可能成分と、それに付着したいずれかの物質とを検出ゾーンにおいて不動態化し、かつ捕獲する捕獲種からなり、前記基本要素の多孔性担体材料の検出ゾーンに配置した捕獲要素を提供し、

捕獲成分と捕獲可能成分とを、分析物に対して分析すべき試料を含有する水溶液に接触させることにより捕獲成分と捕獲可能成分とを再構成し、前記水溶液に前記成分を分散し、前記試料と前記成分とを含有する水性反応混合物を形成することにより、前記第1と第2の免疫学的反応性物質が、もし前記分析物が前記試料に介在しているとすれば、前記水性反応混合物において前記反応生

成物の分散性分散物を形成し、

前記水性反応混合物を、その中に分散した反応生成物と共に多孔性の担体材料を通して分散させ反応生成物を前記検出ゾーンにおいて前記捕獲成分と接触させることによって前記反応生成物が、捕獲可能成分と、捕獲成分の前記捕獲層との間の結合相互作用により前記ゾーンにおいて不働態化し、

前記ゾーンにおける検出可能量の存在を評価することにより前記試料における分析物の存在を測定即ち検出する段階を含むことを特徴とする方法。

14. 水性試料における免疫学的反応性分析物を測定し、検出する方法において、

水性分散物を通して拡散を促進するように作用する多孔性担体材料の基本要素を提供し、

第1の免疫学的反応性物質と検出可能量の種との結合生成物からなり、前記基本要素の前記多孔性担体材料のあるゾーンに含まれている、乾燥し、再構成可能で、水分散性で、拡散性の標識成分を提供し、

第2の免疫学的反応性物質からなり、前記基本要素の前記多孔性担体材料のあるゾーンに含まれている、乾燥し、再構成可能の、水分散性で拡散性の捕獲可能成分を提供し、前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質が同じか、あるいは異なり、前記分析物が存在する場合直接あるいは間接的に結合でき、前記の検出可能量の種と前記捕獲可能成分との双方を含有する水分散性で拡散性の反

し、検出する方法において、

それに沿って水性分散物の拡散を促進するように作用する多孔性担体材料の細長い帯片からなる基本要素を提供し、

第1の免疫学的反応性物質と検出可能量の種との結合生成物からなり、前記基本要素の前記多孔性担体材料の第1のゾーンに包含された乾燥し、再構成可能で、水分散性で拡散性の標識成分を提供し、

第2の免疫学的反応性物質からなり、前記基本要素の前記多孔性担体材料の第2のゾーンに含有された、乾燥し、再構成可能の、水分散性で拡散性の捕獲可能成分を提供し、前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質が同じか、あるいは異なり、前記分析物が存在すると直接あるいは間接的に結合して、前記検出可能量の種と前記捕獲可能成分との双方を含有する水分散性で拡散性の反応生成物を形成し、

捕獲可能成分と結合相互作用して捕獲可能成分と、それに付着したいずれかのものを検出ゾーンにおいて不働態化し、かつ濃縮することのでき、多孔性担体材料の帯片のあるゾーンに配置している捕獲要素を提供し、

標識成分と捕獲可能成分とを含有する多孔性担体材料の前記第1と第2のゾーンを分析物に対して分析すべき試料から水溶液に接触させることにより標識成分と捕獲可能成分とを再構成し、前記第1と第2の免疫学的反応性物質が結合して、もし前記分析物が試料に介在してい

る生成物を形成し、

捕獲可能成分と結合相互作用が可能で、捕獲可能成分と、それに付着されたいずれかのものを検出ゾーンにおいて不働態化し、かつ濃縮する捕獲層からなり、前記基本要素の多孔性担体材料の検出ゾーンに配置された捕獲成分を提供し、

標識成分と捕獲可能成分とを含有する多孔性担体材料におけるゾーンを、分析物に対して分析すべき試料からなる水溶液と接触させ、前記成分を前記水溶液に分散させ、前記試料と前記成分とを含有する水性反応混合物を形成するように標識成分と捕獲可能成分を再構成することにより前記第1と第2の免疫学的に反応性物質が結合して、もし前記分析物が試料に介在するとすれば前記水性反応混合物において前記反応生成物の分散性分散物を形成し、

前記水性反応混合物を、その中に分散された反応生成物と共に多孔性担体材料を通して、かつ前記検出ゾーンへ分散させ、かつ反応生成物を前記検出ゾーンにおいて前記捕獲成分と接触させることにより、前記反応生成物が捕獲可能成分と捕獲成分の前記捕獲層との間の前記結合相互作用により前記検出ゾーンにおいて不働態化され、

前記検出ゾーンにおける検出可能量の存在を評価することにより試料中の分析物の存在を測定即ち検出する段階を含むことを特徴とする方法。

15. 水性試料における免疫学的反応性分析物を測定

るとすれば前記水性反応混合物において前記反応生成物の分散性分散物を形成し、

前記水性反応混合物を前記検出ゾーンにおいて前記捕獲成分と接触させることにより、前記反応生成物が捕獲可能成分と捕獲成分の前記捕獲層との間の前記結合相互作用により前記検出ゾーンにおいて不働態化され、

前記検出ゾーンにおいて検出可能量の存在を評価することにより試料における分析物の存在を測定即ち検出する段階を含むことを特徴とする方法。

16. 混合物を捕獲成分と接触させる前記段階が帯片に沿って混合物を分散することにより達成されることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

17. 前記第1と第2のゾーンが前記帯片の長手方向に離隔されていることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

18. 前記検出ゾーンが帯片の一方端から長手方向に離隔され、前記第1と第2のゾーンが前記帯片の一方端と前記検出ゾーンとの間で、検出ゾーンに対して長手方向の離隔関係で配置されていることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

19. 混合物を捕獲成分と接触させる前記段階が前記第1と第2のゾーンから、前記検出ゾーンまで帯片に沿って混合物を分散させることにより達成されることを特徴とする請求の範囲第18項に記載の方法。

20. 前記成分を再構成する前記段階が前記液体を前記

帯片の一端に付与する段階を含むことにより前記試料が帯片に沿って、かつ前記第1と第2のゾーンへ分散することを特徴とする請求の範囲第18項に記載の方法。

21. 前記成分再成する段階が、前記液体を帯片の前記一端に付与する段階を含むことによって前記試料が前記帯片に沿って、前記第1と第2のゾーンへ分散することを特徴とする請求の範囲第19項に記載の方法。

22. 前記捕獲可能成分が捕獲可能の種と前記第2の免疫学的反応性物質との結合生成物からなることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

23. 前記の検出可能の種が金属含有粒体からなることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

24. 前記捕獲成分が第1の免疫学的反応性物質を直接金属含有粒体に結合することにより調製されることを特徴とする請求の範囲第23項に記載の方法。

25. 前記金属含有粒体が金属コロイド粒体であることを特徴とする請求の範囲第23項に記載の方法。

26. 前記金属コロイド粒体が約25から約1000オングストロームの範囲の粒体サイズを有していることを特徴とする請求の範囲第25項に記載の方法。

27. 前記粒体が金コロイド粒体であることを特徴とする請求の範囲第25項に記載の方法。

28. 前記分析物が生物学的に活性の物質であることを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

36. 前記の免疫学的に反応性の物質の一方が抗体であり、他方が前記抗体により特定の結合される抗原であることを特徴とする請求の範囲第35項に記載の方法。

37. 前記第1の免疫学的に反応性の物質が抗体であり、第2の免疫学的に反応性の物質が前記抗体により特定の結合される抗原であることを特徴とする請求の範囲第35項に記載の方法。

38. 水性試料における免疫学的に反応性の分析物を測定し、検出する方法を実施する装置において、

そこを通過して水性分散物を拡散しやすくさせるように作用する多孔性担体材料の基本要素と、

第1の免疫学的に反応性の物質と検出可能の種との結合生成物からなり、前記多孔性担体材料に含まれた水分散性の標識要素と、

捕獲可能の種と第2の免疫学的反応性物質との結合生成物からなり、前記多孔性担体材料に含まれた水分散性の捕獲可能成分とを含む、

前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質が同じか、あるいは異なり、かつ前記分析物が介在すると直接あるいは間接的に結合可能であって、捕獲可能種と検出可能種との双方を含む水分散性反応生成物を形成し、

捕獲可能種と結合相互作用が可能で捕獲可能成分とそれに付着したいずれかのものを検出ゾーンにおいて不動態化し、かつ濃縮する捕獲種からなり、前記基本要素の多孔性担体材料の検出ゾーンに配置された捕獲成分と

29. 前記結合相互作用が~~アビジン-アビジン~~結合物の形成からなることを特徴とする請求の範囲第22項に記載の方法。

30. 前記捕獲可能種がビオチンからなり、前記捕獲種がアビジンからなることを特徴とする請求の範囲第29項に記載の方法。

31. 前記捕獲成分が固相粒体と前記捕獲種との結合生成物からなり、前記固相粒体が前記検出ゾーンにおける前記多孔性担体材料の孔に堆積され、したがって局在化されることを特徴とする請求の範囲第22項に記載の方法。

32. 前記の捕獲可能種がビオチンからなり、前記捕獲種がアビジンからなり、前記結合相互作用が~~アビジン~~アビジン結合物の形成からなることを特徴とする請求の範囲第31項に記載の方法。

33. 前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質が各々分析物の異なる各部位を結合してサンドイッチを形成することを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

34. 前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質がそれぞれ抗体であり、分析物は双方の抗体により特定の結合される抗原であることを特徴とする請求の範囲第38項に記載の方法。

35. 前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質が特定の相互に結合することを特徴とする請求の範囲第15項に記載の方法。

を含むことを特徴とする装置。

39. 液状試料における免疫学的反応性分析物を測定し、検出する装置において、

そこを通過して水性分散物の拡散を促進するよう作用する多孔性担体材料の基本要素と、

第1の免疫学的に反応性の物質と検出可能種との結合生成物からなり、多孔性担体材料の前記要素の第1のゾーンに含まれた乾燥し、再構成可能で、水分散性で、拡散性の標識成分と、

第2の免疫学的に反応性の物質からなり、多孔性担体材料の前記要素の第2のゾーンに含まれ、乾燥し、再構成可能で、水分散性で、拡散性の捕獲可能成分とを含む、

前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質が同じか、あるいは異なり、前記分析物が介在すると直接あるいは間接的に結合可能で、捕獲可能成分と検出可能種との双方を含む拡散性で水分散性の反応生成物を形成し、

捕獲可能成分と結合相互作用が可能で捕獲可能成分とそれに付着したいずれかのものを検出ゾーンにおいて不動態化し、かつ濃縮する捕獲種からなり、前記基本要素の多孔性担体材料の検出ゾーンに配置された捕獲成分とを含むことを特徴とする装置。

40. 前記基本要素が細長い帯片であることを特徴とする請求の範囲第39項に記載の装置。

41. 前記第1と第2のゾーンとが前記帯片の長手方向に離隔していることを特徴とする請求の範囲第40項

に記載の従属。

42. 前記検出ゾーンが前記片の一端から長手方向に離隔され、前記第1と第2のゾーンが帯片の前記一端と前記検出ゾーンとの間で、前記検出ゾーンに対して長手方向に離隔された関係で配置されていることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の従属。

43. 前記検出ゾーンが帯片の一端から長手方向に離隔され、前記第1と第2のゾーンが帯片の前記一端と前記検出ゾーンとの間で、検出ゾーンに対して長手方向に離隔された関係で配置されていることを特徴とする請求の範囲第41項に記載の従属。

44. 前記の捕獲可能成分が捕獲可能種と前記第2の免疫学的に反応性の物質との結合生成物からなることを特徴とする請求の範囲第43項に記載の従属。

45. 前記検出可能種が金属含有粒子からなることを特徴とする請求の範囲第43項に記載の従属。

46. 前記捕獲成分が、第1の免疫学的に反応性の物質を直接金属含有粒子に結合させることにより調製されることを特徴とする請求の範囲第45項に記載の従属。

47. 前記金属含有粒子が金属コロイド粒子であることを特徴とする請求の範囲第45項に記載の従属。

48. 前記金属コロイド粒子が約25から約1000オングストロームの範囲の粒子サイズを有することを特徴とする請求の範囲第47項に記載の従属。

49. 前記粒子が金コロイド粒子であることを特徴と

5項に記載の従属。

57. 前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質が相互に結合することを特徴とする請求の範囲第43項に記載の従属。

58. 前記の免疫学的に反応性の材料の一方が抗体であり、他方が前記抗体と特定の結合する抗原であることを特徴とする請求の範囲第57項に記載の従属。

59. 第1の免疫学的に反応性の物質が抗体であり、第2の免疫学的に反応性の物質が前記抗体と特定の結合する抗原であることを特徴とする請求の範囲第57項に記載の従属。

60. 前記要素とその一端で緊密に接触して配置している芯部材が含まれていることを特徴とする請求の範囲第42項に記載の従属。

61. 前記要素とその一端で緊密に接触して配置している芯部材が含まれていることを特徴とする請求の範囲第43項に記載の従属。

する請求の範囲第47項に記載の従属。

50. 前記分析物が生物学的に活性の物質であることを特徴とする請求の範囲第43項に記載の従属。

51. 前記結合相互作用が ~~ビオチン・アビジン~~ ^{ビオチン・アビジン} 結合物を形成することからなることを特徴とする請求の範囲第44項に記載の従属。

52. 前記の捕獲可能種がビオチンからなり、前記捕獲種がアビジンからなることを特徴とする請求の範囲第51項に記載の従属。

53. 前記捕獲成分が固相粒子と前記捕獲種との結合生成物からなり、前記固相粒子が前記検出ゾーンにおいて前記多孔性担体材料の孔に堆積し、したがって局在化されていることを特徴とする請求の範囲第44項に記載の従属。

54. 前記捕獲可能種がビオチンからなり、前記捕獲可能種がアビジンからなり、前記の結合相互作用が ~~ビオチン・アビジン~~ ^{ビオチン・アビジン} 結合物の形成からなることを特徴とする請求の範囲第53項に記載の従属。

55. 前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質がそれぞれ、分析物のそれぞれ異なる部位を結合してサンドイッチを形成することを特徴とする請求の範囲第43項に記載の従属。

56. 前記第1と第2の免疫学的に反応性の物質がそれぞれ抗体であり、分析物が双方の抗体により特定の結合される抗原であることを特徴とする請求の範囲第5

国際調査報告

L. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		IPC (51) G01H 33/53, 33/532, 33/533, 33/534, 33/535, 33/537, 33/538, 33/539, 33/540, 33/541, 33/542, 33/543, 33/544, 33/545, 33/546, 33/547, 33/548, 33/549, 33/550, 33/551, 33/552, 33/553, 33/554, 33/555, 33/556, 33/557, 33/558, 33/559, 33/560, 33/561, 33/562, 33/563, 33/564, 33/565, 33/566, 33/567, 33/568, 33/569, 33/570, 33/571, 33/572, 33/573, 33/574, 33/575, 33/576, 33/577, 33/578, 33/579, 33/580, 33/581, 33/582, 33/583, 33/584, 33/585, 33/586, 33/587, 33/588, 33/589, 33/590, 33/591, 33/592, 33/593, 33/594, 33/595, 33/596, 33/597, 33/598, 33/599, 33/600, 33/601, 33/602, 33/603, 33/604, 33/605, 33/606, 33/607, 33/608, 33/609, 33/610, 33/611, 33/612, 33/613, 33/614, 33/615, 33/616, 33/617, 33/618, 33/619, 33/620, 33/621, 33/622, 33/623, 33/624, 33/625, 33/626, 33/627, 33/628, 33/629, 33/630, 33/631, 33/632, 33/633, 33/634, 33/635, 33/636, 33/637, 33/638, 33/639, 33/640, 33/641, 33/642, 33/643, 33/644, 33/645, 33/646, 33/647, 33/648, 33/649, 33/650, 33/651, 33/652, 33/653, 33/654, 33/655, 33/656, 33/657, 33/658, 33/659, 33/660, 33/661, 33/662, 33/663, 33/664, 33/665, 33/666, 33/667, 33/668, 33/669, 33/670, 33/671, 33/672, 33/673, 33/674, 33/675, 33/676, 33/677, 33/678, 33/679, 33/680, 33/681, 33/682, 33/683, 33/684, 33/685, 33/686, 33/687, 33/688, 33/689, 33/690, 33/691, 33/692, 33/693, 33/694, 33/695, 33/696, 33/697, 33/698, 33/699, 33/700, 33/701, 33/702, 33/703, 33/704, 33/705, 33/706, 33/707, 33/708, 33/709, 33/710, 33/711, 33/712, 33/713, 33/714, 33/715, 33/716, 33/717, 33/718, 33/719, 33/720, 33/721, 33/722, 33/723, 33/724, 33/725, 33/726, 33/727, 33/728, 33/729, 33/730, 33/731, 33/732, 33/733, 33/734, 33/735, 33/736, 33/737, 33/738, 33/739, 33/740, 33/741, 33/742, 33/743, 33/744, 33/745, 33/746, 33/747, 33/748, 33/749, 33/750, 33/751, 33/752, 33/753, 33/754, 33/755, 33/756, 33/757, 33/758, 33/759, 33/760, 33/761, 33/762, 33/763, 33/764, 33/765, 33/766, 33/767, 33/768, 33/769, 33/770, 33/771, 33/772, 33/773, 33/774, 33/775, 33/776, 33/777, 33/778, 33/779, 33/780, 33/781, 33/782, 33/783, 33/784, 33/785, 33/786, 33/787, 33/788, 33/789, 33/790, 33/791, 33/792, 33/793, 33/794, 33/795, 33/796, 33/797, 33/798, 33/799, 33/800, 33/801, 33/802, 33/803, 33/804, 33/805, 33/806, 33/807, 33/808, 33/809, 33/810, 33/811, 33/812, 33/813, 33/814, 33/815, 33/816, 33/817, 33/818, 33/819, 33/820, 33/821, 33/822, 33/823, 33/824, 33/825, 33/826, 33/827, 33/828, 33/829, 33/830, 33/831, 33/832, 33/833, 33/834, 33/835, 33/836, 33/837, 33/838, 33/839, 33/840, 33/841, 33/842, 33/843, 33/844, 33/845, 33/846, 33/847, 33/848, 33/849, 33/850, 33/851, 33/852, 33/853, 33/854, 33/855, 33/856, 33/857, 33/858, 33/859, 33/860, 33/861, 33/862, 33/863, 33/864, 33/865, 33/866, 33/867, 33/868, 33/869, 33/870, 33/871, 33/872, 33/873, 33/874, 33/875, 33/876, 33/877, 33/878, 33/879, 33/880, 33/881, 33/882, 33/883, 33/884, 33/885, 33/886, 33/887, 33/888, 33/889, 33/890, 33/891, 33/892, 33/893, 33/894, 33/895, 33/896, 33/897, 33/898, 33/899, 33/900, 33/901, 33/902, 33/903, 33/904, 33/905, 33/906, 33/907, 33/908, 33/909, 33/910, 33/911, 33/912, 33/913, 33/914, 33/915, 33/916, 33/917, 33/918, 33/919, 33/920, 33/921, 33/922, 33/923, 33/924, 33/925, 33/926, 33/927, 33/928, 33/929, 33/930, 33/931, 33/932, 33/933, 33/934, 33/935, 33/936, 33/937, 33/938, 33/939, 33/940, 33/941, 33/942, 33/943, 33/944, 33/945, 33/946, 33/947, 33/948, 33/949, 33/950, 33/951, 33/952, 33/953, 33/954, 33/955, 33/956, 33/957, 33/958, 33/959, 33/960, 33/961, 33/962, 33/963, 33/964, 33/965, 33/966, 33/967, 33/968, 33/969, 33/970, 33/971, 33/972, 33/973, 33/974, 33/975, 33/976, 33/977, 33/978, 33/979, 33/980, 33/981, 33/982, 33/983, 33/984, 33/985, 33/986, 33/987, 33/988, 33/989, 33/990, 33/991, 33/992, 33/993, 33/994, 33/995, 33/996, 33/997, 33/998, 33/999, 34/000, 34/001, 34/002, 34/003, 34/004, 34/005, 34/006, 34/007, 34/008, 34/009, 34/010, 34/011, 34/012, 34/013, 34/014, 34/015, 34/016, 34/017, 34/018, 34/019, 34/020, 34/021, 34/022, 34/023, 34/024, 34/025, 34/026, 34/027, 34/028, 34/029, 34/030, 34/031, 34/032, 34/033, 34/034, 34/035, 34/036, 34/037, 34/038, 34/039, 34/040, 34/041, 34/042, 34/043, 34/044, 34/045, 34/046, 34/047, 34/048, 34/049, 34/050, 34/051, 34/052, 34/053, 34/054, 34/055, 34/056, 34/057, 34/058, 34/059, 34/060, 34/061, 34/062, 34/063, 34/064, 34/065, 34/066, 34/067, 34/068, 34/069, 34/070, 34/071, 34/072, 34/073, 34/074, 34/075, 34/076, 34/077, 34/078, 34/079, 34/080, 34/081, 34/082, 34/083, 34/084, 34/085, 34/086, 34/087, 34/088, 34/089, 34/090, 34/091, 34/092, 34/093, 34/094, 34/095, 34/096, 34/097, 34/098, 34/099, 34/100, 34/101, 34/102, 34/103, 34/104, 34/105, 34/106, 34/107, 34/108, 34/109, 34/110, 34/111, 34/112, 34/113, 34/114, 34/115, 34/116, 34/117, 34/118, 34/119, 34/120, 34/121, 34/122, 34/123, 34/124, 34/125, 34/126, 34/127, 34/128, 34/129, 34/130, 34/131, 34/132, 34/133, 34/134, 34/135, 34/136, 34/137, 34/138, 34/139, 34/140, 34/141, 34/142, 34/143, 34/144, 34/145, 34/146, 34/147, 34/148, 34/149, 34/150, 34/151, 34/152, 34/153, 34/154, 34/155, 34/156, 34/157, 34/158, 34/159, 34/160, 34/161, 34/162, 34/163, 34/164, 34/165, 34/166, 34/167, 34/168, 34/169, 34/170, 34/171, 34/172, 34/173, 34/174, 34/175, 34/176, 34/177, 34/178, 34/179, 34/180, 34/181, 34/182, 34/183, 34/184, 34/185, 34/186, 34/187, 34/188, 34/189, 34/190, 34/191, 34/192, 34/193, 34/194, 34/195, 34/196, 34/197, 34/198, 34/199, 34/200, 34/201, 34/202, 34/203, 34/204, 34/205, 34/206, 34/207, 34/208, 34/209, 34/210, 34/211, 34/212, 34/213, 34/214, 34/215, 34/216, 34/217, 34/218, 34/219, 34/220, 34/221, 34/222, 34/223, 34/224, 34/225, 34/226, 34/227, 34/228, 34/229, 34/230, 34/231, 34/232, 34/233, 34/234, 34/235, 34/236, 34/237, 34/238, 34/239, 34/240, 34/241, 34/242, 34/243, 34/244, 34/245, 34/246, 34/247, 34/248, 34/249, 34/250, 34/251, 34/252, 34/253, 34/254, 34/255, 34/256, 34/257, 34/258, 34/259, 34/260, 34/261, 34/262, 34/263, 34/264, 34/265, 34/266, 34/267, 34/268, 34/269, 34/270, 34/271, 34/272, 34/273, 34/274, 34/275, 34/276, 34/277, 34/278, 34/279, 34/280, 34/281, 34/282, 34/283, 34/284, 34/285, 34/286, 34/287, 34/288, 34/289, 34/290, 34/291, 34/292, 34/293, 34/294, 34/295, 34/296, 34/297, 34/298, 34/299, 34/300, 34/301, 34/302, 34/303, 34/304, 34/305, 34/306, 34/307, 34/308, 34/309, 34/310, 34/311, 34/312, 34/313, 34/314, 34/315, 34/316, 34/317, 34/318, 34/319, 34/320, 34/321, 34/322, 34/323, 34/324, 34/325, 34/326, 34/327, 34/328, 34/329, 34/330, 34/331, 34/332, 34/333, 34/334, 34/335, 34/336, 34/337, 34/338, 34/339, 34/340, 34/341, 34/342, 34/343, 34/344, 34/345, 34/346, 34/347, 34/348, 34/349, 34/350, 34/351, 34/352, 34/353, 34/354, 34/355, 34/356, 34/357, 34/358, 34/359, 34/360, 34/361, 34/362, 34/363, 34/364, 34/365, 34/366, 34/367, 34/368, 34/369, 34/370, 34/371, 34/372, 34/373, 34/374, 34/375, 34/376, 34/377, 34/378, 34/379, 34/380, 34/381, 34/382, 34/383, 34/384, 34/385, 34/386, 34/387, 34/388, 34/389, 34/390, 34/391, 34/392, 34/393, 34/394, 34/395, 34/396, 34/397, 34/398, 34/399, 34/400, 34/401, 34/402, 34/403, 34/404, 34/405, 34/406, 34/407, 34/408, 34/409, 34/410, 34/411, 34/412, 34/413, 34/414, 34/415, 34/416, 34/417, 34/418, 34/419, 34/420, 34/421, 34/422, 34/423, 34/424, 34/425, 34/426, 34/427, 34/428, 34/429, 34/430, 34/431, 34/432, 34/433, 34/434, 34/435, 34/436, 34/437, 34/438, 34/439, 34/440, 34/441, 34/442, 34/443, 34/444, 34/445, 34/446, 34/447, 34/448, 34/449, 34/450, 34/451, 34/452, 34/453, 34/454, 34/455, 34/456, 34/457, 34/458, 34/459, 34/460, 34/461, 34/462, 34/463, 34/464, 34/465, 34/466, 34/467, 34/468, 34/469, 34/470, 34/471, 34/472, 34/473, 34/474, 34/475, 34/476, 34/477, 34/478, 34/479, 34/480, 34/481, 34/482, 34/483, 34/484, 34/485, 34/486, 34/487, 34/488, 34/489, 34/490, 34/491, 34/492, 34/493, 34/494, 34/495, 34/496, 34/497, 34/498, 34/499, 34/500, 34/501, 34/502, 34/503, 34/504, 34/505, 34/506, 34/507, 34/508, 34/509, 34/510, 34/511, 34/512, 34/513, 34/514, 34/515, 34/516, 34/517, 34/518, 34/519, 34/520, 34/521, 34/522, 34/523, 34/524, 34/525, 34/526, 34/527, 34/528, 34/529, 34/530, 34/531, 34/532, 34/533, 34/534, 34/535, 34/536, 34/537, 34/538, 34/539, 34/540, 34/541, 34/542, 34/543, 34/544, 34/545, 34/546, 34/547, 34/548, 34/549, 34/550, 34/551, 34/552, 34/553, 34/554, 34/555, 34/556, 34/557, 34/558, 34/559, 34/560, 34/561, 34/562, 34/563, 34/564, 34/565, 34/566, 34/567, 34/568, 34/569, 34/570, 34/571, 34/572, 34/573, 34/574, 34/575, 34/576, 34/577, 34/578, 34/579, 34/580, 34/581, 34/582, 34/583, 34/584, 34/585, 34/586, 34/587, 34/588, 34/589, 34/590, 34/591, 34/592, 34/593, 34/594, 34/595, 34/596, 34/597, 34/598, 34/599, 34/600, 34/601, 34/602, 34/603, 34/604, 34/605, 34/606, 34/607, 34/608, 34/609, 34/610, 34/611, 34/612, 34/613, 34/614, 34/615, 34/616, 34/617, 34/618, 34/619, 34/620, 34/621, 34/622, 34/623, 34/624, 34/625, 34/626, 34/627, 34/628, 34/629, 34/630, 34/631, 34/632, 34/633, 34/634, 34/635, 34/636, 34/637, 34/638, 34/639, 34/640, 34/641, 34/642, 34/643, 34/644, 34/645, 34/646, 34/647, 34/648, 34/649, 34/650, 34/651, 34/652, 34/653, 34/654, 34/655, 34/656, 34/657, 34/658, 34/659, 34/660, 34/661, 34/662, 34/663, 34/664, 34/665, 34/666, 34/667, 34/668, 34/669, 34/670, 34/671, 34/672, 34/673, 34/674, 34/675, 34/676, 34/677, 34/678, 34/679, 34/680, 34/681, 34/682, 34/683, 34/684, 34/685, 34/686, 34/687, 34/688, 34/689, 34/690, 34/691, 34/692, 34/693, 34/694, 34/695, 34/696, 34/697, 34/698, 34/699, 34/700, 34/701, 34/702, 34/703, 34/704, 34/705, 34/706, 34/707, 34/708, 34/709, 34/710, 34/711, 34/712, 34/713, 34/714, 34/715, 34/716, 34/717, 34/718, 34/719, 34/720, 34/721, 34/722, 34/723, 34/724, 34/725, 34/726, 34/727, 34/728, 34/729, 34/730, 34/731, 34/732, 34/733, 34/734, 34/735, 34/736, 34/737, 34/738, 34/739, 34/740, 34/741, 34/742, 34/743, 34/744, 34/745, 34/746, 34/747, 34/748, 34/749, 34/750, 34/751, 34/752, 34/753, 34/754, 34/755, 34/756, 34/757, 34/758, 34/759, 34/760, 34/761, 34/762, 34/763, 34/764, 34/765, 34/766, 34/767, 34/768, 34/769, 34/770, 34/771, 34/772, 34/773, 34/774, 34/775, 34/776, 34/777, 34/778, 34/779, 34/780, 34/781, 34/782, 34/783, 34/784, 34/785, 34/786, 34/787, 34/788, 34/789, 34/790, 34/791, 34/792, 34/793, 34/794, 34/795, 34/796, 34/797, 34/798, 34/799, 34/800, 34/801, 34/802, 34/803, 34/804, 34/805, 34/806, 34/807, 34/808, 34/809, 34/810, 34/811, 34/812, 34/813, 34/814, 34/815, 34/816, 34/817, 34/818, 34/819, 34/820, 34/821, 34/822, 34/823, 34/824, 34/825, 34/826, 34/827, 34/828, 34/829, 34/830, 34/831, 34/832, 34/833, 34/834,	
-------------------------------------	--	--	--

B. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT. REMOVED FROM THE SECOND SHEET.		
Category	Summary of Document, with emphasis, where appropriate, on the criminal background	Reference to Court file
Y. P	US. A. 4,963,668 (OLSON) 18 October 1990, NOTE: Abstract; Column 18, line 63 - column 18, line 12; column 18, line 63 - column 17, line 3; column 17, lines 19-21.	1-59
Y	US. A. 4,774,192 (TERMINELLO ET AL.) 27 September 1988, NOTE: Column 18, lines 4-48.	60-61 2

第1頁の続き

②発明者 シギロ エリック シー。

②発明者 マックドンネル ボール シー。

②発明者 シシア ナンシー ジェイ。

アメリカ合衆国01844 マサチューセッツ州メスエン, エフ フォード 51

アメリカ合衆国01730 マサチューセッツ州ベッドフォード, デービス ロード 246

アメリカ合衆国01880 マサチューセッツ州ウエイクフィールド, ジェラード ストリート 8